

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 30.

LA THÉRAPEUTIQUE
de la

Leucémie Lymphoïde Chronique

RAYONS X - RADIUM - THORIUM X

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Décembre 1922

PAR

Gaston-Guy-René COIFFÉ

Médecin de la Marine

Né à Candé (Maine-et-Loire), le 10 Février 1893

Examineurs de la Thèse	{	MM BERGONIÉ, professeur.....	Président.
		LAGRANGE, professeur.....	Juges.
		RÉCHOU, agrégé.....	
		TEULIÈRES, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE G. FRAYSSE
247, rue Lecocq. 247

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 30.

LA THÉRAPEUTIQUE
de la

Leucémie Lymphoïde Chronique

RAYONS X - RADIUM - THORIUM X

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Décembre 1922

PAR

Gaston-Guy-René COIFFÉ

Médecin de la Marine

Né à Candé (Maine-et-Loire), le 10 Février 1893



Examineurs de la Thèse

MM BERGONIÉ, professeur.....	Président.
LAGRANGE, professeur.....	
RECHOU, agrégé.....	Juges.
TEULIÈRES, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE G. FRAYSSÉ
247, rue Lecocq, 247

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

MM.			MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	DENUCE.
id.	CASSAET.	Clinique gynécologique.....	BEGOUIN.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
id.	VILLAR.	Chimie biologique et médicale.	DENIGES.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Clinique d'accouchements.....	RIVIERE.	Médec. coloniale et clinique des maladies exotiques.....	LE DANTEC.
Anatomie Pathologique et.....	SABRAZÈS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	W. DUBREUILH.
microscopie clinique.....	PICQUE.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Anatomie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Anatomie générale et histologie.	PACHON.	Cliniq. d'oto-rhino-laryngologie.	MOURE.
Physiologie.....	AUCHE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Hygiène.....	VERGER.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Médecine légale et déontologie.			
Physique biologique et clinique d'électricité médicale.....	BERGONIE.		
Chimie.....	CHELLE.		
Botanique et matière médicale.	BEULLE.		
Pharmacie.....	DEPOUY.		
Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.		
Médecine expérimentale.....	FERRE.		
Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie) ; GUYOT (Pathologie externe) ; LABAT (Pharmacie)

CARLES (Thérapeutique et pharmacologie ; PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.			MM.
Anatomie et embryologie.....	N.	Médecine générale.....	DUPERIÉ.
Histologie.....	LACOSTE (chargé)	id.	CREYX.
Physiologie.....	DELAUNAY.	id.	MICHELEAU.
Anatomie pathologique.....	MURATET.....	Maladies mentales.....	PERRENS.
Parasitologie et Sciences naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)	Médecine légale.....	LANDE.
id.	N...	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Physique biologique et médicale.....	RÉCHOU.	id.	DUVERGEY.
Chimie biologique et médicale.	N.	id.	PAPIN.
Médecine générale.....	MAURIAC.	Obstétrique.....	PERY.
id.	LEURET.	id.	FAUGÈRE.
		Ophtalmologie.....	TEULIERES.
		Pharmacie.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.			MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire.....	VENOT.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques.....	LABAT.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Chimie.....	RANGIER.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Pathologie interne.....	CREYX.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*A celui qu'une mort imprévue
ravit trop tôt à mon affection.*

A MA MÈRE

*En témoignage d'amour filial
au plus vénéré des êtres qui me sont chers.*

A MON FRÈRE EDMOND

A TOUS CEUX QUI SE RECONNAÎTRONT DANS CE TÉMOIGNAGE
D'AFFECTUEUSE SYMPATHIE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT

MÉDECIN GÉNÉRAL DE LA MARINE

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BERGONIE

PROFESSEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'ÉLECTRICITÉ

MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CORRESPONDANT DE L'INSTITUT (Académie des Sciences, Section Médicale)

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

J'offre cette patiente étude en témoignage de mon admiration pour son œuvre et son dévouement stoïque à la science.

AVANT-PROPOS

L'étudiant que la thèse consacre docteur ne se sent pas en sécurité au moment où il va enfin pouvoir exercer son art. A son inquiétude se joint le regret de ne pas avoir profité, comme il convient, des leçons de ses différents maîtres, de ne pas leur avoir rendu en temps voulu l'hommage qu'il leur devait.

Pourtant, parmi eux, il en est qui surent se faire aimer, créer ce courant de sympathie si rare entre étudiant et professeur. Aussi, est-ce pour nous un plaisir, puisque nous en avons l'occasion, de manifester notre affection à des maîtres vénérés.

Nous nous rappelons avec satisfaction les enseignements de M. le Professeur Ancel, de Nancy. A côté de nous, penché sur le cadavre, il nous incitait à chercher, alors que nous nous décourageons de ne pas trouver le filet nerveux ou la petite veine décrite dans les livres.

Dans cette première année d'études, M. le Professeur Bouin, de Nancy, sut nous rendre attrayante l'histologie parfois si aride en illustrant son cours de schémas puissamment évocateurs.

M. le Professeur Widal dirigea nos premiers pas. Nous nous souvenons encore de notre maître nous interrogeant, et de la petite satisfaction d'amour-propre, quand, après nous avoir tancé vertement, il nous disait : « Voici une bonne réponse. »

Ce souvenir affectueux s'étend aussi à M. le Professeur Bégouin, toujours accueillant, expliquant clairement une

affection, désireux qu'en quittant son service, un ensemble de symptômes crée chez nous le réflexe du diagnostic et du traitement approprié.

M. le Professeur Sabrazès, dans les mois trop courts où nous eûmes l'heureuse fortune d'être son élève, nous fit un cours magistral sur le sang, nous offrant la primeur de ses travaux qui devaient trouver tant de succès au dernier congrès médical.

Je vous ai gardé pour la fin, M. le Professeur Bergonié, parce que vous êtes le dernier en date dans nos études, mais vous nous êtes aussi cher que tous vos devanciers. Vous nous avez tenté avec ce sujet de thèse, pour lequel l'enseignement de M. Bouin et de M. Sabrazès nous avait un peu préparé, bien que les rayons X soient nouveaux pour nous. Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail, et d'en avoir accepté la présidence.

La Thérapeutique

de la Leucémie Lymphoïde Chronique

Rayons X = Radium = Thorium X

Il n'est peut-être pas d'affection où la thérapeutique soit demeurée jusqu'à notre époque aussi décevante que dans la leucémie lymphoïde chronique. A cette augmentation excessive du nombre des globules blancs du sang, et à cette hyperplasie des organes hématopoïétiques, on opposait, tour à tour avec des succès égaux, le fer, le quinquina, l'huile de foie de morue. Kirnberger, Riegel, Pletzer conseillaient l'oxygène. D'autres préconisaient la transfusion du sang, l'injection de chyle. On administrait de l'arsenic, du phosphore. La chirurgie intervenait : la splénectomie valait au patient une mort rapide.

La fantaisie thérapeutique se donnait libre cours, quand, vers 1900, Scholtz, Albers-Shônberg et Halbertsdorfer expérimentant les rayons X découvraient leur action destructrice sur la cellule ; la radiothérapie tuait le tissu hématopoïétique normal et pathologique. Des irradiations répétées, dans la leucémie, ramenaient le chiffre des leucocytes au nombre normal. Heinecke, en 1904, démontrait cette action des rayons X sur le tissu lymphomyéloïde, sur les organes hématopoïétiques, et sur les cellules de la série hémoleucocytaire. D'où l'idée de l'emploi de la radiothérapie dans la leucémie lymphoïde. On obtenait des résultats si satisfaisants que Barjon et Belot, en 1906, au congrès

de l'association française pour l'avancement des sciences, tenu à Lyon, concluait que : « la radiothérapie est le « traitement de choix des leucémies chroniques. Son action « presque toujours efficace n'est cependant jamais définitive et n'empêche pas les récides. »

Progrès incontestable sur les médications antérieurement préconisées. Mais les auteurs, avec une louable franchise, avouaient que dans l'état actuel de nos connaissances, la radiothérapie n'était que palliative. Certes les leucocytes étaient détruits, le volume de la rate diminuait, l'état général s'améliorait, toutefois la récide se faisait inévitable dès qu'on cessait les irradiations. Carl Klieneberger de son côté publiait que 30 à 40 % des lymphémies étaient réfractaires à la radiothérapie, que, dans certains cas sensibles au traitement, il observait de la cachexie, des troubles graves de l'état général, que dans d'autres il prolongeait la vie des malades, mais que toujours la guérison n'était qu'apparente, que toujours la récide suivait.

La radiothérapie échouait : elle n'était pas curative. Renon et Degrais, là où la radiothérapie avait été sans action, observaient des succès avec la radiumthérapie. Malheureusement, le radium s'éliminait lentement, il s'accumulait dans l'organisme et donnait naissance à des produits de désintégration de nature toxique.

Vers la même époque, Koranyi traitait ses leucémiques par le benzol. Il appliquait à la thérapeutique les observations de Santesson de Stockolm. Ce dernier, en 1897, constatait une forte leucopénie chez des ouvriers intoxiqués dans des usines saturées de vapeur de benzène. Selleny, de Baltimore (1910), reproduisait expérimentalement ces phénomènes observés par le savant norvégien, et notait la nécrose des organes hématopoïétiques. En France, Vaquez et Aubertin utilisaient le benzol et réglaient son mode d'administration.

Le Blaye, d'autre part, attirait l'attention des thérapeutes sur l'action bienfaisante de la benzine.

Rayons X, radium, orientaient les recherches vers la thérapeutique radio-active. Or, on connaît deux grandes familles de corps radioactifs : celle de l'uranium possédant le radium, et celle du thorium et de ses dérivés, le mésothorium, le thorium X. Les propriétés du thorium sont fort différentes de celles du radium, son rayonnement est éphémère, d'où pas d'accumulation possible dans l'organisme susceptible à la longue de devenir dangereuse. Les Allemands expérimentaient et appliquaient à la thérapeutique des leucémies le corps découvert par le Professeur Soddy et Sir Rutherford. Ils déclaraient obtenir des succès étonnants. Ils signalaient son action sur le sang, les vaisseaux et les organes hématopoïétiques. En France, Ledoux-Lebard obtenait des améliorations rapides, le relèvement de l'état général, une survie prolongée. Ces résultats doivent encourager les recherches, car la guérison de la leucémie est peut-être là.

Nous disposons donc, à l'heure actuelle, de trois modes thérapeutiques : les rayons X, le radium et le thorium X. S'ils ne sont pas radicalement curatifs, ils améliorent du moins considérablement le leucémique, ils permettent sa survie. Cette thérapeutique radioactive dans la leucémie lymphoïde chronique fait l'objet de notre travail. Dans la première partie, nous réunissons les théories actuelles concernant le mécanisme de l'action de ces corps sur le sang et les organes hématopoïétiques ; dans la seconde, nous montrons l'action de ces divers agents dans la leucémie lymphoïde. Nous spécifions pour chacun son influence sur le sang, les organes hématopoïétiques, l'état général, nous aidant de la clinique, de l'hématologie, de l'autopsie et de l'histologie : nous suivons l'évolution des lésions notant au passage les accidents et les complications, puis nous résumons la technique. Nous terminons enfin, estimant que le pronostic de la leucémie est modifié heureusement par ces modes de traitement, dans une faible mesure sans doute, mais nous ne pouvons prétendre faire disparaître la

lésion causale, puisque nous ignorons tout de l'étiologie de cette affection. C'est déjà quelque chose de transformer pour un temps l'état d'un malade aussi profondément atteint; c'est faire œuvre utile et, pour cette raison seule, nous devons utiliser ces nouvelles armes thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

Les théories actuelles du mode d'action des rayons X, du radium et du thorium sur le sang et les organes hématopoïétiques.

Recherchons d'abord comment se comportent les rayons X et les corps radioactifs vis-à-vis du sang et des organes hématopoïétiques. S'agit-il d'une action microbicide ? Leur introduction dans l'organisme apporte-t-elle des principes nuisibles à l'intégrité du tissu lymphoïde, amenant sa dégénérescence et réagissant sur la composition du sang ? N'expliquerait-on pas plutôt la leucopénie constatée par une action directe sur le sang circulant ? Ou bien, les modifications produites dans les centres de l'hématopoïèse ne seraient-elles que secondaires, causées par les leucotoxines mises en liberté par la destruction des éléments blancs ? De simples suppositions, des raisonnements *a priori*, de vagues observations ne suffisent pas ; des faits expérimentaux solidement démontrés sont nécessaires pour résoudre le problème. La solution serait d'ailleurs d'une fécondité exceptionnelle : elle permettrait d'établir une thérapeutique rationnelle.

CHAPITRE PREMIER.

Les conceptions du mécanisme de l'action des rayons X

L'emploi de la radiothérapie dans la leucémie date de 1901. Pusey traitait empiriquement ses malades par les rayons X. Considérant les résultats favorables obtenus, il émettait l'hypothèse qu'il se trouvait en présence d'une maladie infectieuse dont l'agent spécifique ne résistait pas à l'action bactéricide des rayons. La publication de Löwit : « La leucémie comme infection à protozoaires » autorisait cette conception. L'auteur allemand écrivait textuellement : « Nous trouvons dans le sang des leucémiques lymphoïdes des corps ressemblant à des protozoaires : en apparence, il s'agit d'amibes. » Il décrivait le cycle de son *Hæmamœba leukæmiæ parva (vivax)*, ses formes jeunes, proliférantes, sporulées, puis de dégénérescence. Plus prudent, Manna-berg avouait que la difficulté des colorations ne permettait pas de se faire une opinion certaine, mais que, toutefois, on rencontrait de nombreuses images assez identiques aux formes sporulées de l'agent paludéen. Monro ne concluait pas sur la nature des corpuscules trouvés dans le muscle cardiaque d'un leucémique : il pensait qu'il s'agissait peut-être de parasites.

Gram, par contre, déclarait n'avoir jamais rien vu dans le sang leucémique qui ressemblât à l'hématozoaire de Laveran. Les histologistes montraient l'erreur commise : on avait pris des débris nucléaires pour des protozoaires. D'autre part, l'expérimentation prouve que les rayons X à dose thérapeutique ne sont jamais bactéricides. Il demeurait flagrant que l'amélioration constatée chez les leucémiques était due à une action autre que celle bactéricide invoquée.

Dégagée des idées fantaisistes, des expériences incomplètes, enrichie de faits nombreux, la théorie d'Heinecke semble mieux répondre à la réalité : les rayons X agiraient directement sur les organes hématopoïétiques et modifieraient secondairement la composition du sang.

A l'appui, Heinecke irradie des cobayes et des souris. Au bout de sept à quatorze jours, la mort survient et est due à la destruction des organes générateurs du sang. Il soumet aux rayons Röntgen d'autres petits animaux ; il les sacrifie après des temps variables ; il observe des lésions de tous les organes lymphoïdes, lésions d'autant plus marquées qu'on se rapproche de la vingt-quatrième heure qui suit l'irradiation. A mesure qu'on s'éloigne de cette vingt-quatrième heure, les tissus atteints régénèrent : au bout de quatorze jours, tout rentre dans l'ordre. Ernst Fränkel et Werner Budde confirment les observations d'Heinecke.

Macroscopiquement, la rate d'animaux irradiés et tués, un à deux jours après, nous offre les caractères de l'inflammation aiguë, de l'hyperhémie et des exsudations séreuses. On trouve des signes de dégénérescence dans celle des animaux sacrifiés sept jours après. Les cobayes et les souris ayant subi une seule séance et morts spontanément entre le cinquième et le dixième jour ont une rate œdématisée avec processus de dégénérescence ; leurs ganglions sont brun rougeâtre.

Histologiquement, ces lésions consistent en une des-

truction des noyaux des lymphocytes contenus dans la rate. Ces lymphocytes sont fragmentés, en pycnose. Contre ces cellules en voie de nécrose, l'organisme se défend. Les polynucléaires essaient de les incorporer, de les digérer. Mais l'adversaire résiste. L'organisme appelle à l'aide les grands mononucléaires : eux, plus puissants, mieux adaptés, s'unissent, se fusionnent, constituent des cellules géantes, englobent la cellule devenue corps étranger et l'absorbent. Ces macrophages abondent dans les cordons de Billroth, dans les sinus. La raréfaction cellulaire s'accroît, et bientôt, les corps de Malpighi disparaissent. Dans les ganglions, nous avons les mêmes images microscopiques, avec pauvreté cellulaire et présence de tissu conjonctif non spécifique.

Les organes formateurs de globules blancs faillissent à leur tâche. Les leucocytes ne sont plus lancés dans la circulation; leur nombre diminue. La formule blanche varie; les polynucléaires sont plus abondants, mais les lymphocytes deviennent plus rares.

Il y a bien là une relation de cause à effet. Les rayons X ont donc une action purement cellulaire; ils atteignent, conformément à la loi de Bergonié et Tribondeau, les cellules à activité reproductrice intense, à long devoir karyokinétique; ils apportent une perturbation au milieu physico-chimique dans lequel elles adaptent leur vie propre; ils altèrent les phénomènes biologiques dont elles sont le siège et modifient leur équilibre vital. La destruction du tissu lymphoïde très sensible, entraîne la diminution de l'activité des centres leucopoïétiques, de l'émigration des globules blancs dans la circulation et explique la leucopénie constatée.

Sans doute, nous concevons que la dégénérescence du tissu irradié amène une leucopénie immédiate, mais nous ne comprenons pas pourquoi la raréfaction des éléments blancs demeure, quinze jours après les irradiations, alors que le tissu lymphoïde est complètement réparé. Logique-

ment, le taux des leucocytes devrait remonter. De plus, quand l'autopsie permet de le faire, on ne constate jamais, chez un leucémique soumis au traitement radiothérapique, de dégénérescence de ses corpuscules de Malpighi, de ses follicules clos ou de tout autre organe lymphoïde, même lorsque les doses thérapeutiques employées ont été relativement élevées, de 8 à 12 unités H par exemple. Enfin, cliniquement, la numération globulaire montre que la leucopénie se manifeste tardivement, parfois huit à dix jours après une irradiation : or, l'examen histologique montre que, déjà, à ce moment, il y a *restitutio ad integrum* des tissus lésés.

Nous ne pouvons donc admettre la théorie de Heinecke. Bien que l'action des rayons sur les organes lymphoïdes soit évidente, nous ne pouvons conclure à une action primitive, avec répercussion modificatrice en quantité et qualité sur les éléments cellulaires du sang.

La leucopénie terminale s'expliquerait-elle plus facilement par la destruction directe des leucocytes dans le sang circulant ? C'est l'opinion de MM. Aubertin et de Beaujard.

Ces auteurs irradient des cobayes avec des doses faibles, voisines des doses thérapeutiques ; ils constatent une émigration des lymphocytes hors des organes lymphoïdes. Ils sacrifient certains de ces animaux deux à quatre heures après ; leur rate ne présente pas de lésions. Chez les survivants, ils notent, au bout de vingt-quatre à trente-six heures, une véritable leucopénie portant surtout sur les mononuclées, plus sensibles aux rayons. Cette leucopénie dure quinze jours environ.

Et ils concluent qu'il y a deux phases successives : l'une consistant en une sorte de lâcher de mononucléaires dans la circulation, la seconde en une destruction des éléments du tissu sanguin. La diminution du nombre des cellules blanches résulte non d'un hypofonctionnement des

organes lymphogènes, puisque les lésions du tissu lymphoïde sont déjà réparées au bout de quarante-huit heures, mais d'une destruction directe dans le sang.

Or, les objections formulées contre la thèse de Heinicke atteignent celle d'Aubertin et de Beaujard. En effet, si l'action des rayons X était directe, on s'attendrait à voir la destruction des globules blancs commencer immédiatement après les séances radiothérapiques. Rien n'est plus variable. D'autre part, les doses de rayonnement sont notablement trop faibles; l'exposition des cellules aux rayons, bien trop courte pour obtenir une destruction cellulaire. Enfin, après une chute initiale notable, le nombre des lymphocytes chez certains leucémiques reste constant en dépit d'irradiations répétées. La même constatation est faite par Mottram quand il soumet aux rayons X les mononucléaires du sang des rats. Après une heure d'irradiation, quelle que soit la dose, il note une diminution de 50 % du nombre des lymphocytes : par contre, une deuxième séance n'a aucune action tant que le nombre des mononuclées n'est pas revenu à la normale.

La conception de l'action directe ne satisfait d'ailleurs pas ses deux auteurs, et MM. Aubertin et Beaujard admettent la collaboration d'une puissance destructrice de globules blancs : les leucolysines.

Helber et Linser partagent cette façon de voir. Les rayons X détruisent d'abord les lymphocytes là où le sang offre sa plus petite épaisseur, c'est-à-dire dans les capillaires. En mourant, les lymphocytes abandonnent des toxines, les leucolysines, qui agiront sur les organes hématopoïétiques.

Curshmann et Gaupp le démontrent. Ils soignent un leucémique lymphatique par les rayons. Dès qu'ils constatent une baisse leucocytaire très nette, ils prennent du sang à leur malade et injectent le sérum à un lapin par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse. Le nombre des

globules blancs du lapin diminue. La chute est à son maximum quatre heures après l'injection.

Ils reprennent l'expérience, mais, cette fois, ils injectent le sérum après l'avoir soumis à un chauffage à 60° pendant une demi-heure. La baisse leucocytaire est légère. Une heure et demie après l'injection, la courbe est à son maximum.

Quittant le domaine expérimental pour l'application thérapeutique, Capps et Smith injectent du sérum de leucémique lymphoïde traité à un leucémique lymphoïde vierge de tout traitement radiothérapique. Ils constatent une leucolyse analogue à celle que produit la radiothérapie, et, comme elle, transitoire, en dépit d'injections progressives.

De cette série d'expériences, on doit conclure qu'il y a dans le sérum du leucémique traité par la radiothérapie un principe toxique pour les globules blancs, qu'on peut rendre inactif par chauffage à 60°. Cette toxine, c'est la leucolysine.

Cette toxine est bien due aux rayons X. Ambrosio montre que du sérum de lapin normal irradié, injecté à un autre lapin normal, détruit ses globules blancs. Avec le même sérum, cet auteur provoque la leucolyse chez un lapin en hyperleucocytose. Mais du sérum de lapin non irradié, soumis *in vitro* aux rayons, est sans action. Enfin, le sérum d'un homme sain irradié permet de soigner avec succès un leucémique.

La leucolysine existe donc dans le sang normal comme dans le sang leucémique lorsque ce sang a été soumis *in vivo*, aux rayons.

Cette toxine est spécifique des rayons X. Elle diffère des toxines normales du sang dont l'action latente ne se manifeste que lors d'une infection. La chute régulière du nombre des cellules blanches avec maximum quatre heures après l'injection, obtenue avec la toxine due aux rayons, ne peut l'être avec la leucolysine normale.

Cette leucotoxine ne suffit pas à toutes nos exigences. Elle est parfois inactive et n'amène pas la chute des mononucléaires. Aussi MM. David et Desplats lui adjoignent-ils un processus de défense normal du sang leucémique. Pour eux, l'organisme se défend spontanément contre le trop grand nombre de lymphocytes mis en circulation. Rate et ganglions s'unissent, détruisent les globules blancs : les hématies n'échappent pas au massacre, d'où l'anémie consécutive; ces défenseurs zélés, ce sont les macrophages.

M. Sabrazès a bien mis en lumière cette macrophagie dans une communication à la réunion biologique de Bordeaux. « On voit, dit-il, dans des espaces irréguliers que limite le réticulum, des lymphocytes grands et petits, cernés par les grandes cellules macrophagiques... Le phagocytisme s'exerce sur les éléments lymphocytiques; la capacité d'englobement de ces gigantophagocytes va jusqu'à l'agglomération, dans un même corps protoplasmique, d'une quinzaine de lymphocytes, les uns presque intacts, d'autres plus ou moins altérés, pycnotiques, fragmentés, granuleux. »

Ces lésions d'un ganglion de lymphocythémie subaiguë, dues à la défense spontanée, sont comparables en tous points à celles observées dans les organes hématopoïétiques après radiothérapie, puisqu'il y a là aussi des tissus raréfiés, d'énormes macrophages bourrés de débris nucléaires. Cette similitude de lésions fait écarter toute idée de responsabilité des rayons : d'ailleurs, les doses thérapeutiques d'irradiations ne sont jamais suffisantes pour provoquer des lésions.

La radiothérapie stimule seulement le processus de défense macrophagique. Quand il y a disette de macrophages, c'est-à-dire de soldats, la défense laisse à désirer. Privé de ces éléments destructeurs, l'organisme manque, de ce fait même, de leucolysines, car les macrophages du tissu lymphoïde secrètent les leucolysines. Ces produits de sécrétion sensibilisent les cellules blanches, les mettent en état

de moindre résistance et rendent possible leur digestion par les macrophages. Par suite, en injectant à un leucémique du sang de leucémique irradié, ou, comme dans l'expérience d'Ambrosio, du sang d'un homme sain irradié, on lui fournit la sensibilisatrice, et on permet l'attaque macrophagique. Cette conception n'est qu'un chapitre de l'immunité de Metchnikoff.

Elle explique les déceptions de la radiothérapie dans la leucémie. Notre malade a-t-il rate et ganglions bourrés de macrophages, tout va bien : les lymphocytes sont détruits, la formule leucocytaire revient à la normale. La sclérose a-t-elle déjà envahi les organes hématopoïétiques, n'y a-t-il plus qu'un large réticulum avec peu de cellules géantes, les défenseurs vaincront péniblement, bien que stimulés par les rayons. Les macrophages ont-ils disparu, la place est sans défense ; la radiothérapie est vouée à l'insuccès.

Sans doute, nous admettons ce processus macrophagique, mais il ne nous semble pas suffisant pour tout expliquer ; nous devons surtout tenir compte, et c'est notre conclusion, de l'action directe des rayons sur le sang et les organes hématopoïétiques. Il y a là, semble-t-il, un mécanisme analogue à celui observé par MM. Bergonié et Tridon-deau dans les tubes séminifères et traduit par de la pycnose, de l'histolyse des éléments nobles, de la résorption des cellules de Sertoli. Les phénomènes notés seraient conformes à la loi, proposée par ces deux auteurs, établissant une relation étroite entre l'activité reproductrice des cellules et leur fragilité sous l'influence des rayons de Röntgen. L'anatomie pathologique nous montre cette action directe des rayons, avec des ganglions à cellules raréfiées, à activité fonctionnelle moindre, avec ses hématies diminuées de nombre dans la circulation après chaque irradiation, avec ses globules blancs réduits, réduction due pour Bayon et Czerny à la dissolution de leur lécithine.

Giuffré, après avoir compté des globules blancs d'une quantité donnée de sérum et les avoir soumis aux radiations, a noté à un nouvel examen une grande diminution de leucocytes. Nous concluons donc que les rayons X ont sur le sang et les organes hématopoïétiques une action directe, élective, spécifique.

CHAPITRE II.

Le mécanisme de l'action du radium

L'étude du mécanisme de l'action du radium dans la leucémie lymphoïde a moins donné sujet aux interprétations que celui des rayons X. C'est parce qu'il y a dans le radium des vibrations γ , apparentées à celles des rayons X, comme elles capables de modifier la physiologie et la structure des tissus vivants. Dans ces conditions, les hypothèses proposées pour les rayons sont valables pour le radium.

Le radium agit sur le sang et les organes hématopoïétiques. Il modifie la formule cytologique du tissu sanguin; il abaisse le nombre des globules blancs.

Bouclard, Curie, Balthazard font respirer des souris dans une atmosphère chargée d'émanations de radium. Au fur et à mesure des besoins, ils remplacent l'air confiné, en se souciant de ne pas perdre d'émanations. La mort survient en quelques heures. Dans le sang, on constate une diminution du nombre des leucocytes.

Aubertin et Delamarre remplacent l'émanation par l'irradiation. Un centigramme de radium, placé à quelques centimètres d'une souris, provoque une polynucléose immédiate. Puis, vers la vingtième heure, la leucopénie s'établit, les leucocytes sont en histolyse. Ils répètent quotidiennement ces irradiations : la leucopénie s'accroît; les globules rouges atteints diminuent de nombre.

Chevrier injecte à un animal vingt microgrammes de radium : le nombre des globules blancs baisse, remonte, oscille avec des alternances de leucopénie et de leucocytose, pour se fixer à un taux inférieur à la normale.

Hauenstein fait une irradiation unique forte et observe une chute quantitative des lymphocytes et des hématies. Vers le huitième jour, tout rentre dans l'ordre.

Le Professeur Tessier, de Lyon, et ses élèves, d'autre part, ont montré l'activité considérable des rayons du radium sur la formule cytologique du sang et l'abaissement des leucocytes qu'ils provoquent dans la leucémie. Aubertin et Beaujard notent que le premier résultat du traitement est une polynucléose fugace, se manifestant au cours des deux ou trois heures qui suivent l'irradiation; puis les lymphocytes baissent, sans pour cela passer à une formule voisine de la normale; les hématies diminuent, puis augmentent en quantité, de façon rapide et durable. Gudzent déclare que les substances radioactives à petites doses augmentent le nombre des leucocytes et des erythroblastes; mais, à fortes doses, les leucocytes disparaissent; les lymphocytes sont particulièrement sensibles aux radiations.

James Murphy traite par le radium un cas de leucémie lymphoïde où les rayons X avaient été presque impuissants; il note une chute dans le chiffre des mononuclées Ordway d'Albany, enfin, appliquant du radium sur la rate, voit, avec le retour du sang à une formule à peu près normale, une réduction sensible de la rate et des ganglions, une amélioration notable de l'état général.

Dans le domaine des organes sanguiformateurs, nous remarquons aussi une grande sensibilité. A l'état normal, comme dans la leucémie, rate, ganglions, appareil lymphoïde sont modifiés de la même façon. De telle sorte qu'en s'en tenant aux constatations histologiques pures, il est difficile de différencier l'action des rayons X de celle du radium; on y retrouve les deux phases de cytolysé et de phagocytose décrits par Ménétrier et Tournine.

Toutes ces observations sont donc semblables à celles faites dans les mêmes conditions sous l'influence des rayons X. Pourquoi, alors, ne pas admettre un mécanisme identique : l'action directe, destructrice sur le sang et les organes hématopoïétiques.

CHAPITRE III.

Le mécanisme de l'action du thorium X

Les effets produits par le thorium X sur le sang et les organes hématopoïétiques nous permettront peut-être de formuler une hypothèse sur son mécanisme dans la leucémie lymphoïde, mécanisme qui semble assez énigmatique.

L'action du thorium X sur le sang est incontestable. Gudzent voit, en effet, sous son influence, les leucocytes diminuer et même disparaître. Les lymphocytes sont particulièrement sensibles. Pappenheim et Plesch injectent de fortes doses de thorium à des lapins : les lymphocytes disparaissent les premiers, puis, successivement, les monocytes, les éosinophiles et les mastzellen. Les leucocytes polynucléaires résistent. Dans le quartier des hématies, on constate un peu d'anisocytose, mais pas de dégénérescence ni de formes jeunes.

De semblables modifications incitent les auteurs à faire intervenir le thorium dans le traitement de la leucémie. Les résultats confirment les données expérimentales. Un malade de Plesch voyait, en cinquante jours, sa formule blanche passer de 190,000 globules à 4.186, ses engorgements ganglionnaires disparaître, sa rate diminuer, son état général se relever.

A côté de cette perturbation profonde dans la formule hématologique, les recherches expérimentales et histologiques de Pappenheim et Plesch montrent l'atteinte des organes sanguiformateurs due à ce corps radioactif ; macroscopiquement, la rate est colorée en noir et atrophiée. L'examen microscopique décèle une hyperhémie extrêmement forte et des hémorragies.

Toujours dans le domaine expérimental, Falta, Krieser et Zehner injectent à un animal 500.000 unités Mache de thorium X en sept jours : les leucocytes, primitivement au nombre de 5.000, tombent à 400. Un homme sain se soumet volontairement à une seule injection de 500.000 maches ; il n'a plus que 4.500 globules blancs au lieu de 10.000 avant l'expérience.

Si, chez l'animal, on continue les injections jusqu'à la dose mortelle, on l'atteint chez un lapin avec un million de maches, et chez un chien de six à huit kilogs, avec deux millions. On constate alors une destruction et une atrophie de la pulpe splénique et des tissus adénoïdes.

Et Latzarus applique le résultat si démonstratif des travaux des savants germaniques à la leucémie lymphoïde. Ses injections intraveineuses de thorium X font rétrocéder les adénopathies de la leucémie ganglionnaire et la splénomégalie concomitante.

L'action du thorium X, tant sur le sang et les organes hématopoïétiques normaux que sur ceux pathologiques, est donc incontestable. Nous pouvons admettre avec Gudzent qu'il s'agit d'une lésion directe de l'appareil sanguiformateur, de sa nécrose et du sang circulant. Les doses thérapeutiques employées dans la leucémie lymphoïde sont, en effet, voisines des doses destructives.

DEUXIÈME PARTIE

L'action des rayons X, du radium et du thorium sur les symptômes, l'évolution et le pronostic de la leucémie lymphoïde chronique.

L'exposé et la critique des diverses théories proposées pour expliquer le mécanisme de l'action des rayons X, du radium et du thorium X sur le sang et les organes hématopoïétiques, nous amènent à conclure que le problème du traitement de la leucémie lymphoïde chronique se résume en ceci : établir de façon précise, à l'aide des examens hématologique et somatique le degré d'atteinte du malade; puis, agir, grâce aux différents modes thérapeutiques dont nous disposons, comme destructeur, avec, pour guide, vers le pronostic bon ou mauvais, la concomitance des signes physiques et hématologiques.

Pour formuler les règles du traitement, nous aurons à tenir compte de la façon dont se comportent globules rouges, globules blancs et organes hématopoïétiques vis-à-vis de ces différents agents thérapeutiques; nous devons noter l'action de la radioactivité sur l'état général; nous devons suivre son influence dans l'évolution des lésions chez le leucémique. Chemin faisant, nous constaterons des accidents, des complications; nous déterminerons si la technique ne fut pas défectueuse. Et, de tout cet ensemble, découlera peut-être le traitement spécifique de la leucémie lymphoïde.

CHAPITRE PREMIER.

L'influence des rayons X sur les symptômes, sur l'évolution et sur le pronostic de la leucémie lymphoïde. Accidents et complications. Technique et conduite du traitement.

Là où la ténacité de l'affection a fait échouer une foule de tentatives, les rayons X, dont l'expérimentation nous montre de façon indiscutable l'action sur le sang et les organes sanguiformateurs, peuvent-ils réussir ?

Observons les malades soumis à la radiothérapie et voyons ce qu'il s'ensuit.

OBSERVATION I.

(MÉNÉTRIER ET TOURAINE).

Leucémie lymphoïde très améliorée, après quelques séances de radiothérapie — mort par accidents pulmonaires aigus, près de trois jours après la dernière irradiation.

M. . . Marie, 66 ans, entre le 9 mai 1907, pour faiblesse générale et douleurs abdominales. Amaigrissement, gros foie, grosse rate, ganglions lymphatiques hypertrophiés, légère adénopathie trachéo-bronchique.

Examen de sang : 3.880.000 hématies ; 490.000 leucocytes.
Pourcentage leucocytaire :

Lymphocytes	94.07 %
Mononucléaires en histolyse...	2.59 %
Moyens mononucléaires	1.06 %
Polynucléaires	1.41 %
Grands mononucléaires	0.23 %
Polynucléaires éosinophiles ...	0.12 %
Formes de transit. neutrophiles.	0.45 %

Quelques rares myélocytes et hématies nucléées.

Traitement radiothérapique : Cinq séances totalisant 15 H. sur la rate et 15 H. sur les ganglions axillaires droits et gauches. Le 28 juin, état général amélioré : ganglions un peu ramollis et diminués de volume, le foie et la rate échappent à l'influence des rayons.

Examen du sang (28 juin) : Leucocytes 184.000
Hématies..... 4.820.000

L'amélioration de la malade semblait progresser régulièrement, lorsque, dans la nuit du 28 au 29 juin, se déclara une phlegmasie pleuro-pulmonaire, qui amena la mort, le 1^{er} juillet. ..

Extrait des « *Archives des maladies du Cœur, des vaisseaux et du sang* », année 1908, p. 20 et 85.

OBSERVATION II.

(DAVID ET DESPLATS, de Lille).

X..., femme de 67 ans, entre à l'hôpital, le 16 février 1910, pour une rate volumineuse, un foie hypertrophié, quelques ganglions, petits, durs, non douloureux, dans les aînes.

La numération globulaire donne 2.831.000 globules rouges et 637.000 globules blancs, dont la formule leucocytaire s'établit :

Lymphocytes	92 %
Moyens mononucléaires	6 %
Grands mononucléaires	0.5 %
Polynucléaires neutrophiles	1.2 %
Polynucléaires éosinophiles	0.3 %

Dès le 21 février, on fait des rayons X sur différentes régions de la rate. Les rayons sont inefficaces sur la rate; le foie diminue; le chiffre des globules blancs et la formule leucocytaire ne sont pas modifiés.

On irradie la moelle des os, les régions ganglionnaires. Le 20 mai : situation inchangée : la rate est volumineuse ; la malade se cachectise; de petites taches de purpura apparaissent sur les jambes et sur les avant-bras.

Le 28 mai, on essaie l'opothérapie splénique, sous forme d'injections hypodermiques : l'état de la malade continue à s'aggraver; la mort survient, le 9 août, à la suite d'une poussée d'œdème pulmonaire.

A l'autopsie, la rate pèse 1 kg 450 ; ovoïde, dure, elle est lie de vin à la coupe. Le foie, dur, pèse 1 kg 950. Quelques ganglions hypertrophiés. A l'examen histologique, la rate, les ganglions, le tissu conjonctif des espaces-portes du foie, sont bourrés de lymphocytes.

Extrait des « *Archives d'électricité médicale* », 20^e année, 10 juillet 1912, page 20.

OBSERVATION III.

(Professeur ACHARD).

Un cas de leucémie lymphatique à forme ganglionnaire. Les rayons X, faits trop tardivement, n'ont pas enrayé l'évolution de la maladie.

Homme, entré le 9 janvier, pour ganglions hypertrophiés, siégeant aux régions latérales du cou, aux angles de la mâchoire, aux régions parotidiennes, sous-maxillaires et sus-hyoïdiennes, sous les apophyses mastoïdes, dans les creux sous-claviculaires, dans les aisselles et les aînes. L'examen clinique révèle des adénopathies internes (symptômes médiastinaux: dyspnée à exacerbation nocturne, cyanose du visage — matité rétrosternale et paravertébrale, inspiration humée, expiration prolongée, signe de d'Espine). — Rate et foie hypertrophiés.

L'examen hématologique donne 4.500.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine de 70 % et de 240.000 globules blancs, avec le pourcentage :

Lymphocytes	97 %
Grands mononucléaires	2 %
Polynucléaires	1 %

Mort, le 25 février. A l'autopsie : ganglions gris de chaque côté du hile pulmonaire ; le foie, gros, pèse 2.400 gr.; la rate violacée, pèse 1.060 gr.

L'examen histologique de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions, montre des lymphocytes nombreux et quelques mononucléaires.

Le malade, soumis aux rayons X, a vu ses masses ganglionnaires diminuer rapidement. Mais l'anémie et l'asthénie s'accroissent. On dénombre, le 21 février, 1.800.000 hématies, avec des altérations d'anisocytose : l'hémoglobine descend à 40 %. Le nombre des globules blancs s'élève : 385.000 par mmc.

Lymphocytes	94 %
Mononucléaires moyens	5.5 %
Polynucléaires	0.5 %

Le traitement, fait trop tardivement, n'a pas enrayé l'évolution de la maladie.

Extrait du « *Journal des Praticiens* », 5 août 1922 et
12 août 1922.

OBSERVATION IV.

(NOGUÉ, LÉGER ET HUDELET).

Un cas de leucémie lymphoïde à type splénique pur. Guérison par la radiothérapie.

Abdoulaye Baro, 40 ans, marabout, vient, le 18 janvier 1922, pour une rate hypertrophiée, amaigrissement et asthénie dont le début remonte à 7 années. Foie hypertrophié. Rien du côté des ganglions.

Le malade soumis aux rayons X, s'améliore. De plus, il prend de l'arsenic et du fer. Le 5 mai, il est fort, mange bien, n'a plus de

vertiges. La rate et le foie sont presque revenus à la normale, en fin août 1922, et le malade peut être considéré comme guéri.

Examens hématologiques :

	6 mars	22 mars	2 avril	19 mai	19 juin.
Hématies	2.190.000		2.100.000	2.960.000	4.400.000
Leucocytes	34.000		21.000	15.000	12.000
Polynucl. neutrophiles.	7	30.4	24.5	38	43
Polynucl. éosinophiles.	0	0	0	0	0
Grands mononucléaires.	2	2	2.5	8	7
Lymphocytes	62.5	53.3	61	50	50
Microlymphocytes	25.8	10.8	6.6	4	50
Lymphoblastes	1.7	3	4	0	0
Promyélocytes	1	0.4	1.4	0	0
Teneur en hémoglobine.	45 %		48 %	76 %	76 %

Le traitement a compris six séances de rayons X d'une durée d'un quart d'heure, sur la rate. Après chaque séance, on a fait un examen hématologique consigné dans le tableau ci-dessus. Dès la troisième exposition, le volume de la rate a diminué; cette diminution s'est accentuée par la suite, en même temps que la formule leucocytaire tendait à revenir à la normale.

Extrait du « *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* », tome xv, n° 6, 1922.

Action sur les hématies.

Il ressort de l'examen comparatif de toutes ces observations longuement rapportées, que la radiothérapie agit sur les globules rouges. On ne dédaignera pas cette action, car l'anémie, gros symptôme du syndrome leucémique, constitue la clef du pronostic. L'absence d'anémie conditionne la survie, si nulle infection surajoutée ne vient changer le cours de la maladie.

Les rayons X diminuent le degré d'anémie. Le malade de l'observation I qui, le 15 mai, avait 3.880.000 hématies, voit ce chiffre passer à 4.220.000 après deux séances d'irra-

diations. Celui de l'observation IV est plus typique encore : le 6 mars, il a une anémie du troisième degré, anémie grave qui se traduit cliniquement par l'obligation de rester couché, qui essouffle le malade au moindre effort prolongé, qui s'accompagne de vertiges ; après six séances de rayons X, la numération globulaire indique 4.400.000 hématies.

Cette augmentation du nombre des globules rouges est régulière, progressive, comme le montre le tableau hématologique (Obs. IV).

2 avril : 2.100.000 hématies.

19 mai : 2.960.000 hématies.

19 juin : 4.400.000 hématies.

En fait, dans les heures qui suivent l'irradiation, le nombre des hématies diminue, diminution temporaire, qui ne tarde pas à se modifier dans le sens d'un accroissement globulaire.

Ce ne sont pas là d'ailleurs résultats constants. Delherm cite le cas d'un malade dont le nombre de globules rouges était au-dessous de la normale. La radiothérapie fit diminuer le nombre des globules blancs, et augmenter celui des hématies ; mais alors que l'état général allait s'améliorant, les globules diminuant, le chiffre des globules rouges retombait à un chiffre inférieur à celui du début du traitement, et se maintenait à ce taux, bien que l'état général demeurât bon.

Mais les globules rouges n'ont de valeur globulaire que par leur hémoglobine. Sans elle, les globules ne peuvent pas fixer l'oxygène ; la respiration est fonction de sa quantité et de sa valeur. Or, la radiothérapie fait remonter parallèlement globules rouges et hémoglobine.

6 mars: 2.190.000 hématies; teneur en hémoglobine: 45 %

2 avril: 2.100.000	»	»	»	48 %
--------------------	---	---	---	------

19 mai : 2.960.000	»	»	»	76 %
--------------------	---	---	---	------

19 juin: 4.400.000 » » » 76 %

(Observation IV.)

A côté de cette action sur le nombre des hématies, les rayons ne semblent pas agir sur la constitution histologique des globules rouges. A peine rencontrons-nous un peu d'anisocytose, de poekilocytose et de polychromatophilie, jamais de formes nucléées. Cela ne saurait nous surprendre. M. Bergonié et Tribondeau irradiant in vitro des globules rouges de lapin ont vu ces hématies indifférentes même à des doses énormes : cela est dû à ce que ces cellules n'ont nulle activité reproductrice.

Ainsi donc, l'amélioration du nombre des hématies est d'un pronostic favorable. On doit tendre à faciliter cette augmentation, même en faisant appel au traitement arsénical ou ferrugineux que prênaient nos pères.

Action sur les globules blancs.

La radiothérapie vise surtout la destruction des globules blancs en surnombre, ce symptôme que met en relief l'examen hématologique du leucémique. Aussi ne sommes-nous pas surpris de voir, sous son influence, ces éléments devenir moins abondants.

Mais cette chute est précédée d'une augmentation du chiffre globulaire. Reportons-nous à l'observation I. Le 7 juin, après une séance de 3 H sur la rate et de 3 H sur les ganglions axillaires droits, on note 616.000 leucocytes, au lieu de 459.000 avant l'irradiation. Mais, le 8 juin, on ne comptait plus que 508.000 leucocytes, et, le 13, 556.000.

Puis la chute s'accroît avec la répétition des séances, se rapproche du chiffre normal.

Nous substituons en quelque sorte un état aleucémique à l'état leucémique du sang, mais la formule n'en reste

pas moins pathologique, en ce sens que le pourcentage anormal demeure. C'est que les rayons X agissent avec une égale intensité destructive sur chacun des éléments mononucléés, et tous diminuent dans les mêmes proportions.

Histologiquement, nous retrouvons tous les éléments de la leucémie lymphoïde qui y existaient avant le traitement. Ce sont des petits lymphocytes normaux, d'autres lymphocytes qu'a décrit Vaquez, de dimensions un peu supérieures à celles des hématies, à noyau avec réseau chromatinien léger se colorant par les couleurs basiques d'aniline, et à protoplasma réduit. Ce sont des lymphocytes en histolyse à noyau opaque, plus ou moins déchiqueté, pycnotique, vrai désordre nucléaire.

Pour les éléments multinucléés, il en est tout autrement. Ils ne semblent plus étouffés par les éléments à un seul noyau et reviennent plus nombreux. C'est ainsi que, dans l'observation IV, on compte :

Le 6 mars, 7 % de polynucléaires neutrophiles;

Le 20 mars, 30,4 % » »

Le 2 avril, 24,5 % » »

Le 19 mai, 38 % » »

Le 19 juin, 43 % » »

Par contre, les polynucléaires éosinophiles sont notablement diminués.

Cette action des rayons X sur les polynucléaires est merveilleusement illustrée par le cas cité par M. Bellemannière, de Paris, au Congrès d'électricité et de radiologie médicale de Barcelone, en septembre 1910. Ce leucémique lymphoïde avait vu ses hématies passer de 818.000 à 5.012.000, ses lymphocytes, de 65 % à 29 %, et enfin ses polynucléaires de 18 % à 64 %.

Cette destruction des lymphocytes s'accompagne d'une décharge d'acide urique et d'urée. Cette décharge est variable. Parfois, comme dans l'observation I, elle est insignifiante. Zuccola a constaté, sous l'influence du traite-

ment radiothérapique, une augmentation de plus du double de la valeur primitive; et pour lui, cette constatation n'est pas sans intérêt : la suppression brusque de l'élimination unique serait le symptôme-signal de la cessation du traitement; on éviterait ainsi toute complication du côté des reins : néphrite, albuminurie, lithiase.

Nous noterons enfin que la destruction des nucléines leucocytaires amène une élimination des substances puriniques.

Action sur les organes hématopoïétiques.

Des gonflements ganglionnaires, une splénomégalie, un foie qui déborde des fausses côtes droites attirent l'attention et font faire au clinicien le diagnostic de leucémie lymphoïde. Les rayons X agissent sur tous ces organes hyperplasiés. Telle rate, comme dans l'observation IV, gonflait l'abdomen, le déformait, comme le ferait un fœtus à terme chez une multipare; allongée transversalement, elle occupait l'hypocondre, le flanc, la fosse iliaque gauches, une partie de la région ombilicale; ce gros ventre contrastait avec le thorax amaigri. On fait six séances d'irradiation; cinq mois après, la rate est encore palpable, mais ses dimensions ne sont guère plus grandes que la normale.

Notre malade de l'observation IV avait des ganglions nombreux dans les aisselles, dans les aînes, au cou, qu'ils déformaient au point de lui donner cet aspect si spécial du cou proconsulaire sous l'influence des rayons, ces masses, d'abord peu modifiées, diminuent ensuite très rapidement.

Cette influence bienfaisante se traduit également au

point de vue microscopique. Histologiquement, les ganglions d'un leucémique non irradié sont constitués par une masse uniforme de cellules : lymphocytes, mononucléaires moyens et grands, serrés les uns contre les autres. Il existe des lymphômes diffus dans la rate et dans le foie. Les éléments de la moëlle osseuse même sont étouffés par la prolifération lymphoïde.

Un ganglion, trois jours après une séance d'irradiation, comme dans l'observation I, est mou, rouge violacé, au lieu d'être ferme et grisâtre. A la coupe, on observe des vaisseaux dilatés. Il y a disette de cellules dans le parenchyme, et on ne voit plus qu'un réticulum à mailles estompées : çà et là, des lymphocytes dont le noyau pycnotique sonne le glas. Les gros lymphocytes ne semblent pas avoir souffert des rayons, mais les petits lymphocytes indemnes sont rares. A côté, des macrophages, soucieux de débarrasser l'organisme de tous les débris de chromatine, de noyau, de protoplasma cellulaire dûs à l'atteinte mortelle des rayons. Les vaisseaux dilatés contrastent avec le parenchyme ganglionnaire, par la masse des éléments lymphocytiques qui y sont contenus.

Si l'on considère des ganglions extirpés quelques mois après une irradiation quotidienne, faite pendant un certain temps, ceux-ci présentent de grandes cellules à protoplasma décoloré ou granulaire (Scott Warthin), des cellules contenant des gouttelettes graisseuses qui tendent à orienter le ganglion vers la dégénérescence adipeuse. Par suite de la destruction de certaines de ces cellules, les macrophages sont bourrés d'enclaves graisseuses, de cristaux de cholestérine.

Ces effets dégénératifs sont suivis de modifications dues à la réaction des tissus. Scott Warthin a observé une diminution du nombre des cellules dégénérées et des cellules nécrotiques de tous les organes hématopoïétiques. Un tissu de nouvelle formation, constitué par de gros lymphocytes atypiques à protoplasma granuleux, difficilement co-

lorables à l'éosine et à l'hématoxyline, remplace le vieux. Ce tissu atypique envahit les foyers de nécrose, la capsule du ganglion. On rencontre enfin des cellules hyperchromatiques à gros noyaux irréguliers, à la fois dans le parenchyme ganglionnaire et dans les vaisseaux.

Dans la rate, quoique à un degré moindre, on observe de la dégénérescence et de la nécrose des cellules. Par suite, l'organe apparaît comme fibreux avec des lymphocytes dispersés, mais encore nombreux. Cet effet destructif des rayons est suivi de la formation d'un tissu atypique analogue à celui décrit pour les ganglions.

L'examen histologique des autres organes montre enfin qu'ils sont restés insensibles à l'action des radiations.

Action sur l'état général.

Nous devons enfin noter l'influence des rayons X sur l'état général. Une irradiation provoque dans les heures qui la suivent une élévation de la température. La leucolyse met en liberté des débris lymphocytiques et leur accumulation momentanée explique la fièvre. Dès que les reins ont débarrassé l'organisme de tous ces éléments étrangers et nuisibles à son bon fonctionnement, la température revient à la normale. Krause rapporte qu'un rayonnement de 150 minutes produit une ascension à 39° et 40° qui se maintient un certain temps, et Linser a signalé des accès fébriles, de la diarrhée, de l'albuminurie, de la perte de poids et de la somnolence après des séances trop fréquemment répétées.

De façon plus médiate, l'état général est favorablement influencé par les rayons de Röntgen. Abdoulaye Baro, de l'observation IV, déclarait avec vivacité que « le

traitement l'a considérablement amélioré; il se sent beaucoup plus fort, mange bien, n'a plus de vertiges, plus de saignements de nez, n'est plus constipé ».

Ce mieux se manifeste parfois dès la première séance. Dans l'observation I, la malade, moins faible, essaie de se lever et traduit sa satisfaction en demandant qu'on accélère le traitement, qu'on rapproche les séances. Son caractère suit la même heureuse évolution : plus gaie, plus rieuse, elle s'intéresse à tout ce qui se passe autour d'elle.

Les sueurs nocturnes disparaissent; la leucémique retrouve son appétit. Plus d'albumine, plus d'œdème des membres inférieurs. Plus de dyspnée d'effort, du fait de la diminution de la rate volumineuse qui comprimait le diaphragme.

Ces effets excellents de la radiothérapie nous permettent de formuler un bon pronostic. Nous avons comme éléments de ce bon pronostic, les reins, dont le fonctionnement parfait évite les accidents toxhémiques par rétention de déchets de globules blancs. L'augmentation du taux de l'hémoglobine et des érythrocytes est encore un signe favorable. De telle sorte que M. Crémieu a pu dire que 70 % des leucémiques guérissaient et que Carl Klieneberger ne note que 30 à 40 % de cas réfractaires à la radiothérapie.

C'est qu'il est des cas où nous ne pouvons rien. Pour le malade de l'observation III, la radiothérapie est arrivée trop tard. Dans l'observation V, nous assistons en détail aux méfaits d'une radiologie brutale.

OBSERVATION V

(CETTINGER, Noël FIESSINGER, SAUPHAR).

Leucémie lymphoïde à forme splénique pure, ayant présenté, après un traitement intensif par les rayons X, des poussées anémiques graves.

X... , 67 ans, consulte, en mars 1904, pour de la fatigue générale, des hémorragies nasales, une rate volumineuse et des ganglions dans les régions cervicales et axillaires.

L'examen du sang donne : 3.580.000 hématies et 182.000 globules blancs avec 96,6 % de lymphocytes.

La liqueur de Fowler n'améliore pas le malade; 88 séances de radiothérapie splénique, faites tous les 2 jours, avec une intensité de 5 H. et demie, font tomber les leucocytes à 35.000. L'état général reste mauvais, on continue ce traitement intensif. En mars, la situation s'est aggravée : oppression, pâleur, œdème des membres inférieurs; les globules rouges sont à 1.335.000 ; les blancs à 10.000.

On interrompt la radiothérapie, et on institue : bains salés, jus de viande, moelle de veau, arséniate de soude. L'état général redevient excellent; l'œdème disparaît; l'appétit, les forces reviennent; mais la leucocytose atteint 88.500.

De décembre 1906 à février 1907, on fait de la radiothérapie prudente et méthodique. Les accidents réapparaissent.

En juin 1907, après une cure de bains salés, l'état général redevient excellent, la formule leucocytaire s'améliore, la rate et les ganglions sont à peine perceptibles.

On recommence une radiothérapie très prudente : on fait des groupes de 5 séances, espacées de huit à quinze jours. L'état général se maintient bon, la rate est difficilement accessible, les ganglions, peu nombreux, sont du volume d'un pois.

Extrait des « *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang* », année 1910, page 273.

Un syndrome d'anémie mortelle au cours d'une leucémie lymphatique a été également publié par M. Colombe et amène chez l'auteur de l'observation cette conclusion

que la mort par anémie d'allure pernicieuse n'est pas due « uniquement à une évolution spontanée de la leucémie primitive, mais aussi à des modifications profondes causées à l'équilibre cytologique du sang ou à l'hématopoïèse par la radiothérapie. »

Les irradiations doivent donc être suspendues quand l'anémie augmente, quand on observe de la cachexie et des troubles graves de l'état général tels que de l'inappétence, des vomissements ou de la diarrhée, véritable intoxication par mise en liberté, puis rétention de ferments et de débris leucocytaires.

Ainsi, sans nous soucier de la technique, qui est du domaine du spécialiste, nous dirons que le bon thérapeute sera celui qui, ayant tâté la susceptibilité de son malade aux rayons X, saura disposer, espacer, régler les séances radiothérapiques de façon à éliminer toute possibilité d'intoxication et d'anémie pernicieuse.

La radiothérapie est donc un puissant remède à la leucémie lymphoïde chronique; en présence de ce moyen efficace, tout leucémique doit être exposé; il n'existe pas de contre-indications. Nous rapportons ici les conclusions que nous avait inspirées un article dû à la plume du Professeur Roques, de Lyon, sur la nature et le traitement de la leucémie, article que nous avons résumé pour les *Archives d'électricité médicale*. La radiothérapie agit sur l'état général en l'améliorant, sur la rate et les ganglions en faisant disparaître leur hypertrophie, leur dureté; en détruisant la néoproduction et en leur rendant leurs fonctions normales; enfin, sur le sang, en abaissant le nombre des leucocytes tant qualitativement que quantitativement, et en augmentant le nombre des hématies. Nous pouvons ajouter, aujourd'hui, que la radiothérapie, entre des mains habiles et prudentes, permet de prolonger la vie de la plupart des malades.

CHAPITRE II

L'influence du radium sur les symptômes, sur l'évolution et sur le pronostic de la leucémie lymphoïde chronique. Accidents et complications. Technique et conduite du traitement.

Il serait instructif de comparer les observations de malades traités par les rayons X avec celles de leucémiques où le radium fut employé, pour voir si nous pouvons substituer le radium à la radiothérapie là où cette dernière a échoué. Malheureusement, nous n'avons pas de semblables documents à notre disposition; nous devons nous en rapporter à la littérature pour nous faire une opinion.

Renon et Degrais ont traité avec avantage la leucémie myéloïde par la radiumthérapie. A l'instar de ces auteurs, James Murphy, Means et Aub, ayant soigné intensivement par les rayons X un homme de 59 ans, provoquèrent une diminution notable des leucocytes, puis, faisant appel au radium, ils observèrent une nouvelle chute.

E. Ordway, d'Albany, les rayons ayant été sans effet, obtint par application de radium sur la rate un retour du sang à une formule voisine de la normale, une diminution de la rate et des ganglions et une amélioration de l'état général.

Schuller, enfin, tenta d'influencer par les rayons de Becquerel des leucémies réfractaires aux rayons X et des

rechutes de leucémies traitées; il vit une régression des organes lymphoïdes hypertrophiés et une amélioration simultanée du sang et de l'état général. Cette action remarquable du radium persiste pendant plusieurs semaines après la cessation des irradiations. Et cela est dû à ce que son élimination est lente, ainsi que l'ont montré les travaux de MM. Dominici, Petit et Jaboin : plus d'un an après une injection intraveineuse de sulfate de radium, le sang est encore nettement radioactif.

Le radium agit sur le sang. MM. Aubertin et Delamarre ont bien mis en lumière cette influence. Ils soumettent une souris blanche à l'irradiation par le radium et observent une leucocytose immédiate passant, par exemple, d'un chiffre initial de 10.800 leucocytes à 18.000, 21.000, 26.000. Puis, une lyse suit et, quelques heures après la séance, on a 6.000, 4.800 et 4.000. Le lendemain, les cellules blanches remontent à 8.400. Dans le pourcentage de l'hyperleucocytose, les polynucléaires se montrent les plus nombreux; dans un cas, ils passent de 32 % à 60 %. Après la leucolyse, le pourcentage reste en faveur des polynucléaires.

On répète les irradiations; la leucopénie persiste, se fait plus marquée : 2.400, 1.800, 1.200. La polynucléose s'élève de 18 % à 71 %. Les globules rouges subissent l'action du radium et, après huit jours d'irradiations presque quotidiennes, ils sont réduits à 4 millions au lieu de 8.

Les rayons de Becquerel agissent également sur les organes hématopoïétiques. Macroscopiquement, la rate et les ganglions régressent. L'anatomie pathologique montre des lésions de nécrose des follicules de la rate : ces lésions sont tardives et apparaissent bien après la constitution de la leucopénie; les noyaux sont en pycnose et la macrophagie s'exerce.

Ces faits montrent donc une similitude d'action entre le radium et les rayons X.

Il est regrettable que l'emploi du radium ne soit pas une médication inoffensive. En effet, « l'émanation de ra-

dium introduite dans l'organisme avec un sel soluble ou insoluble en équilibre radioactif ne se détruit de moitié qu'en quatre jours. Véhiculée par le sang, elle peut donc s'éliminer en grande partie par le poumon et par les reins, d'où perte sensible de radioactivité et plus grande imprécision de la méthode, car, si l'on sait ce qu'on injecte, on ignore ce qui peut être consommé ». (Professeur Gabriel Petit, *Le mésothorium et la thérapeutique radioactive*, page 17.) Il y a, de plus, là, la menace d'accidents par accumulation de la substance radioactive.

Que nous fassions absorber ce radium par voie respiratoire, sous forme d'inhalations dans l'émanatorium, d'oxygène barbotant dans un liquide contenant des sels de radium; que nous fassions appel à la voie digestive, sous forme de boisson, bien que le sang soit beaucoup plus saturé par le premier procédé, nous sommes en droit d'espérer un succès là où les rayons X ont échoué.

Le radium est un agent d'une efficacité remarquable; mais il mérite qu'on le manie avec discernement et doigté; on ne peut l'employer de façon schématique. Mais nous devons nous adresser à lui autant qu'aux rayons, si nous voulons obtenir des résultats satisfaisants dans le traitement d'une affection qui, par sa longue durée et sa résistance aux divers moyens thérapeutiques, éprouve également la patience du malade et celle du médecin.

CHAPITRE III

L'influence du thorium X sur les symptômes, l'évolution et le pronostic de la leucémie lymphoïde chronique. Accidents. Complications. Technique et conduite du traitement.

Le thorium X jouissait avant la guerre, en Allemagne, d'une faveur justifiée. Ce corps nous offre-t-il les propriétés thérapeutiques dont nous avons besoin dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique ?

Ce corps, descendant du thorium à la suite du mésothorium I, du mésothorium II et du radiothorium, appartient à la grande famille des corps radioactifs. Il produit une émanation gazeuse d'une durée maxima de 76 secondes, propriété des plus précieuses, puisqu'elle écarte toute crainte d'une accumulation dans l'organisme.

Outre-Rhin, on ne tarda pas à remarquer son action sur le sang et les organes hématopoïétiques, et Latzarus pensa utiliser cette particularité dans le traitement de la leucémie. Le succès couronna sa tentative, et il vit rétrocéder les adénopathies de la leucémie ganglionnaire. En France, M. Ledoux-Lebard obtint des résultats encourageants. Injectant chaque semaine de 40 à 80 microgrammes de thorium, il observa un relèvement de l'état général et la prolongation de la survie.

C'est qu'en effet le thorium X a une action indiscutable sur le sang. M. Ledoux-Lebard constate une modification

de la formule leucocytaire, de même que M. O. Meseth, dans des expériences faites à la clinique d'Erlangen.

Grund rapporte le cas d'un homme de 47 ans atteint de leucémie lymphoïde chronique. La numération globulaire accusait 148.000 leucocytes. Il fit au malade des injections intraveineuses quotidiennes de 600 unités électrostatiques et, après 24 jours de traitement, les globules blancs étaient tombés à 22.500.

Rosenow, étudiant la résistance des variétés de leucocytes à l'égard du thorium, constate la fragilité des lymphocytes. Les polynucléaires sont plus résistants, mais, en dépit de la faiblesse des mononuclées, une forte lymphocytose demeure.

En fait, le phénomène est plus complexe, et les effets diffèrent avec les doses employées. Après injection en deux temps de 1.000 unités, MM. Petit et Jaloustre voient le nombre des globules blancs passer de 5.000 à 11.000; une nouvelle injection de 400 microgrammes porte ce nombre à 17.000. Des doses plus fortes entraînent de la leucopénie.

Dans le cas de Grund, les globules rouges étaient devenus plus nombreux et la teneur du sang s'était accrue en hémoglobine. M. O. Meseth obtient des résultats différents, et il déclare que globules rouges et taux de l'hémoglobine suivent la courbe descendante des leucocytes.

De même, ici, nous devons distinguer l'action des petites et des grosses doses. Les doses faibles sont stimulantes et, dans un cas d'anémie pernicieuse, on a vu la numération globulaire donner 4 millions d'hématies au lieu de 340.000, chiffre initial. Mais, à partir de 400 microgrammes, les globules rouges sont frappés à mort et on a observé, après trois injections, respectivement de 800, 825 et 850 unités, une chute des hématies à 2 millions.

Le thorium X agit également sur les organes hématopoïétiques. Dans l'observation de Grund, nous voyons une rate très hypertrophiée, gagnant l'ombilic, le flanc et la fosse iliaque gauches, régresser au point de n'être plus

palpable que sur 2 centimètres au-dessous des fausses côtes.

Macroscopiquement, la rate est noire et atrophiée.

Ganglions, rate et sang sont heureusement influencés. En dépit de cette identité d'action du radium et du thorium, nous devons préférer ce dernier, parce que ses produits de désintégration, ayant une vie plus courte, ne s'accumulent pas dans l'organisme. D'autre part, en se transformant, ces produits émettent des rayons α β et γ dont la somme énergétique est supérieure à celle du radium.

Les produits de désintégration du fait de leur solubilité sont éliminés dès leur transformation dans les matières fécales, dans l'urine et dans la sueur; de telle sorte que la quantité de thorium portée au contact de tous les tissus par le sang accomplira sa tâche, s'y consommera intégralement, et les résidus nuisibles seront expulsés par les émonctoires dans un délai maximum de 15 à 20 jours.

Malheureusement, la décroissance rapide de la radio-activité fait que ce corps perd très vite ses qualités; d'où l'inconvénient de son emploi.

Le thorium X a, d'autre part, des méfaits à son actif. Avec des doses supérieures à 400 microgrammes, on observe des accidents de pigmentation cutanée siégeant aux plis articulaires et partout où la peau est soumise à des frottements; au bout de quelques mois, cette pigmentation disparaît par chute de l'épiderme.

D'autres accidents rappellent le scorbut : le malade devient las, triste ; sa face s'œdématie ; il souffre de douleurs articulaires et musculaires; les gencives s'ulcèrent; il se forme des épanchements sanguins sous-cutanés, intramusculaires. Dès qu'on cesse les injections, ces phénomènes s'amendent.

Localement, le séjour prolongé du thorium au point d'inoculation peut produire des brûlures. Pour Latzarus, elles seraient dues à ceci, que les solutions de thorium peuvent renfermer des petites quantités de radiothorium insoluble, susceptible de provoquer des lésions.

Enfin, le thorium X ingéré par voie digestive peut donner des diarrhées, quelquefois à caractère hémorragique; aussi donne-t-on, à titre préventif, une alimentation abondante en résidus et administre-t-on pendant les trois premiers jours des lavements.

Les doses fortes provoquent des nécroses de l'estomac et de l'intestin, des inflammations des organes glandulaires et, parfois, des diarrhées hémorragiques.

Ce sont là des accidents émouvants, mais qui disparaissent dès que cesse l'absorption du thorium.

Aussi la plus grande circonspection est de règle dans le traitement. En employant un produit pur en solution dans du sérum, nous pouvons faire des injections intramusculaires de 400 à 1.000 unités de thorium X, en entendant par unité « le microgramme de thorium X, la quantité de cet élément dont le rayonnement γ est strictement équivalent à celui d'un microgramme de radium cristallisé ». (Professeur Petit.) Cette posologie élevée est due à ce que les faibles doses agissent comme stimulantes, et que, pour M. le Professeur Petit, il faut une action destructive sur le sang et les organes hématopoïétiques si l'on veut obtenir un résultat dans la leucémie lymphoïde.

Entre des mains prudentes et attentives, le thorium devient une médication inoffensive. Elle améliore l'état général, elle fait régresser tous les organes lymphoïdes hypertrophiés, elle donne une survie, que, seul, l'avenir peut assurer prolongée.

CONCLUSIONS

Auquel des rayons X, du radium et du thorium X, devons-nous accorder notre faveur ? L'expérimentation d'une part, les observations médicales d'autre part, ne permettent pas d'attribuer à l'un d'eux une vertu spécifique. A côté de succès incontestés, il est, pour chacun, des échecs lamentables.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne faisons, et ne pouvons faire que de la médication symptomatique. Nous nous attaquons à de l'hyperleucocytose, à une rate, à des ganglions hypertrophiés. Ce n'est pas là un effort vain, puisque le gain est pour nos malades de quelques années de vie. Nous devons nous réjouir d'obtenir de semblables résultats alors que l'étiologie et la pathogénie restent obscures, et ne permettent pas un traitement causal. Aussi l'amélioration de nos techniques thérapeutiques doit-elle aller de pair avec des recherches faites dans ce sens, tout en nous souvenant de ce passage des souvenirs entomologiques de J.-H. Fabre : « Il faut errer longtemps dans « la nuit de l'absurde avant d'atteindre le vrai rayonnant de lumière. »

VU : BON A IMPRIMER :
Le Président,
BERGONIÉ.

Vu :
Le Doyen,
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
D^r G. FERRÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 25 novembre 1922.
Le Recteur de l'Académie :
Pour le Recteur de l'Académie,
Le Vice-Président
du Conseil de l'Université,
EMMANUEL FALLOT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD. — Sur un cas de leucémie lymphoïde. *Journal des Praticiens*, 5 août et 12 août 1922.
- AUBERTIN ET BEAUJARD. — Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Soc. de Biologie*, 4 février 1905.
- AUBERTIN ET DELAMARRE. — Action du radium sur le sang. *Soc. de Biologie*, 14 mars 1908.
- BEAUJARD. — *Thèse de Paris*, 1905.
- BÉCLÈRE ET Henri BÉCLÈRE. — La radiothérapie dans les leucémies. Communication au XVII^e Congrès internat. de méd. Londres, 6-12 août 1913.
- BELLEMANIÈRE. — La radiothérapie dans un cas grave de leucémie. Communication au V^e Congrès d'élect. et de radiol. méd. de Barcelone, 13-18 sept. 1910.
- R. CRÉMIEU (de Lyon). — Radiothérapie des maladies du sang et des organes lymphoïdes. Baillière : *Actualités médicales*, 1913.
- J. COLOMBE. — Syndrôme d'anémie mortelle au cours d'une leucémie lymphatique, traitée par la radiothérapie. *Gaz. des Hôpit.*, 9 et 11 mai 1922.
- DAVID ET DESPLATS. — De l'action des rayons X dans la leucémie. *Arch. d'élect. méd.*, 25 mai, 10 juin, 25 juin, 10 juillet 1912.
- DE NOBELE (de Gand). — Action physiologique et thérapeutique des dérivés du thorium. *Archives d'élect. médic.*, 10 juillet 1913.
- M. DELHERM. — Formule leucocytaire d'une leucémie traitée par la radio ; modification des globules rouges. *Soc. de radiol. méd. de Paris*, 14 déc. 1909.
- FALTA, KRIESER ET ZEHNER. — Des expér. thérapeut. avec le thorium X dans la leucémie. *Mitteilung des deuts. Kongress f. innere med. Wiesbaden 1912*. Zentralbl. f. Röntgens III, Jahrgang. Heft 9, S. 373.

- FRAENKEL ET BUDDE. — S. des examens histolog. cytolog. et sérologiques de cobayes irradiés par les rayons X. *Forts. a. d. Gebiete d. Röntgens*, Bd xx, heft 4, s. 355-363.
- Noël FIESSINGER ET P.-L. MARIE. — Protéase et lipase des leucocytes. *Arch. mal. du cœur et des vais.* 1909, p. 545.
- GIUFFRÉ. — Le mécanisme de l'action des rayons X dans la leucémie. *Rev. de thérapeut.*, 15 avril 1908.
- HARTWIG EGGERS. — L'infl. des rayons de Röntgen sur le thymus et le sang des lapins. *Zeits. f. Röntgen und Radium*, 1913, vol. xv, heft 2, s. 44.
- HEINECKE. — Sur l'action biologique des rayons X. *Arch. d'él. méd.* 10 mai 1914.
- Carl. KLIENECKER. — Le traitement de la leucémie. *Forts. a. d. Gebiete, d. Röntgens*, 6 sept. 1913, vol. xx, n° 6, s. 538.
- Paul KRAUSE. — Les actions biologiques des rayons X sur les tissus normaux des animaux et de l'homme. *Arch. d'él. méd.*, 10 mai 1914.
- LEDoux-LEBARD. — Les substances radioactives de la série du thorium en thérapeutique. *Arch. d'él. méd.*, 25 mai 1913.
- MÉNÉTRIER ET TOURAINE. — Etude de l'action histologique des rayons de Röntgen dans la leucémie lymphoïde. *Arch. mal. du cœur et vais.* 1908, p. 20 et 85.
- M. O. MESETH. — Le thorium X dans les mal. internes. *Münch. Med. Wochens*, 23 sept. 1913, n° 38, p. 2110.
- James MURPHY, MEANS ET AUB. — Effets de la radio. et de la radiumthérapie sur le métabolisme chez un malade atteint de leucémie lymphatique. *Arch. of internat. med.*, 15 mai 1917.
- NOGUÉ, LÉGER ET HUDELET. — Un cas de leucémie lymphoïde à type splénique pur. *Bull. de la Soc. de pathol. exotique*, t. xv, n° 6, 1922.
- ÖETTINGER, Noël FIESSINGER ET SAUPHAR. — Les anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du trait. radiothérapique. *Arch. des mal. du cœur et des vaiss.*, 1910, p. 273.

- T. ORDDAY (d'Albany). — Rémission produite par le radium dans le cours de leucémie ayant complètement résisté aux rayons Röntgen et au benzol. *Boston méd. and surgic. Journal*, 5 août 1907.
- PAPPENHEIM ET PLESCH. — Des recherches expérimentales et histologiques sur l'action du thorium X sur l'organisme animal. *Zeitsch. f. exp. Pathol. und Therapie*. Band XII, heft 2. In *Münch. med. Wochens*, 1913, n° 5, p. 257.
- Gabriel PETIT ET JALOUSTRE. — Sur le thorium X. *La Vie médicale*, 1921.
- Gabriel PETIT. — Le mésothorium, ses dérivés et la thérapeut. radioactive. *Presse médicale*, n° 21, du 12 mars 1921.
- ROQUE. — Nature et Traitement des leucémies chroniques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1922.
- ROSENOW. — La résistance des variétés de leucocytes à l'égard du thorium X. *Arch. des mal. cœur et vais.*, octobre 1917, p. 498.
- SCHULLER. — L'action du radium sur les tumeurs de la rate. *Arch. d'élect. méd.*, oct. 1917.
- VAS. — Les échanges chez les leucémiques irradiés. *Zeits. f. klin. Méd.* 1909. Band 59, heft 1 et 2.
- VON DECASTELLO ET KIENBOCK. — La radiothérapie de la leucémie. *Forts. auf. d. Geb. der Röntgenstrahlen*, Bd XI.
- WICKAM. — Modific. histol. produites par les rayons sur les tissus. *Rapport au III^e Congrès internat. de physiothérapie*. Berlin, mars 1913.
- A. S. WARTHIN. — Modific. des tissus leucémiques produites par leur exposition aux rayons de Röntgen. *Arch. d'élect. méd.*
- WETTERER. — Handbuch der Röntgen und Radiumtherapie, Bd II, S. 232 (1920).
- WESTMAN. — Altérations du sang chez les malades traités par les rayons X et par le radium. *Acta radiologica*, vol. I, 1922.
- ZUCCOLA. — Elimination urique dans la leucémie soumise à la radiothérapie. *Rassegna di Terapia*, n° 20, 1908.

BORDEAUX

Imprimerie G. FRAYSSE

247, Rue Lecocq, 247

